



TITLE:

無治療早期前立腺癌症例の臨床的 検討

AUTHOR(S):

河, 源; 日浦, 義仁; 佐藤, 尚; 杉, 素彦; 藤田, 一郎; 大
口, 尚基; 土井, 浩; ... 大原, 孝; 川喜田, 睦司; 松田, 公
志

CITATION:

河, 源 ...[et al]. 無治療早期前立腺癌症例の臨床的検討. 泌尿器科紀要
2002, 48(3): 133-138

ISSUE DATE:

2002-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114719>

RIGHT:

無治療早期前立腺癌症例の臨床的検討

関西医科大学前立腺研究グループ (主任: 松田公志教授)

河 源, 日浦 義仁, 佐藤 尚, 杉 素彦
藤田 一郎, 大口 尚基, 土井 浩, 芦田 眞
岡田 日佳, 六車 光英, 室田 卓之, 小山 泰樹
川村 博, 大原 孝, 川喜田睦司, 松田 公志

A CLINICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH EARLY-STAGE PROSTATE CANCER MANAGED WITHOUT INITIAL TREATMENT

Gen KAWA, Yoshihito HIURA, Hisashi SATOH, Motohiko SUGI,
Ichiro FUJITA, Naoki OGUCHI, Hiroshi DOI, Makoto ASHIDA,
Hiyoshi OKADA, Koei MUGURUMA, Takashi MUROTA, Yasuki KOYAMA,
Hiroshi KAWAMURA, Takashi OHARA, Mutsushi KAWAKITA and Tadashi MATSUDA
From Kansai Medical University Prostate Study Group

To search for a more suitable qualification indicating watchful waiting, we performed a retrospective study against early-stage prostate cancer patients managed without initial treatment. Thirty-three patients who had not been treated for more than 6 months after diagnosed as T1c or T2 prostate cancer were studied. The median values of total observation period, age at diagnosis, and initial PSA were 27.0 months, 69.0 years old, and 7.0 ng/ml, respectively. Among 28 patients who had had measurement of serum PSA at least three times, seven patients showed a significant PSA elevation when transition of PSA level was analyzed using linear regression analysis. The other patients had been stable or PSA level declined. Between these two groups, there was no significant difference regarding age, initial PSA, PSA density, Gleason score, number of cancer-positive core, and cancer-occupying rate in biopsy specimen. The median PSA doubling time in patients showing PSA elevation was 36.3 months. There were no patients showing PSA elevation among those with a cancer-occupying rate of less than 5%. Clinical disease progression was obviously observed in two cases although one did not show PSA elevation. During the observation period, treatment was eventually started in seven patients. The 5-year rate of no treatment was 53.8%. Although a significant independent factor predicting the future treatment was not identified, univariate analysis revealed that the initial PSA value in patients undergoing treatment was significantly higher than that of those without treatment ($p=0.032$). We concluded that early-stage prostate cancer has clinical variability, and regular clinical evaluations as digital rectal examination should be performed when the patient was managed with watchful waiting

(Acta Urol. Jpn. 48 : 133-138, 2002)

Key words : Prostate cancer, Watchful waiting, Prostate-specific antigen (PSA), PSA doubling time

緒 言

近年, 本邦においても, 血清 PSA 測定および系統的な前立腺針生検の普及により, 早期に診断される前立腺癌症例が増加の一途にある¹⁾。治療面においては, より低侵襲かつ QOL の向上をめざし新たな方策が見出され, 目を追うごとに多様化している。そのような中で, 前立腺癌患者に対する無治療経過観察 (watchful waiting) という方針がどのような患者に適用されるべきかについては, 未だ議論の多いところとされる。

早期前立腺癌患者に無治療経過観察が選択されうる

条件として, 生命予後が10年以下で, 悪性度が低い限局癌症例²⁻⁴⁾, といった患者背景が今日一般に共通する認識と思われるが, 今後本邦においても, 高齢者割合の増加が見込まれるなかでは, より明確で客観性に富む適応決定因子の確立が望まれる。また, 年齢に関係なく無治療経過観察が限局性前立腺癌治療の選択肢となり得るとする意見^{4,5)}もあるが, 比較的若年者に適応とするにあたっては, より一層明確な根拠の上で決定されるべきである。

経過観察中に病勢の進行を判断する指標として, PSA の上昇あるいは PSA 倍加時間が有用とする報告がみられるが⁶⁾, 今回われわれは, 無治療経過観察と

なった早期前立腺癌症例について後ろ向きの検討を行い、おもに PSA の推移と、それに影響する因子の有無および治療開始に係る因子について検索し、無治療経過観察例の臨床像について検討した。

対象と方法

1995年12月より2000年12月の過去5年間に、関西医科大学附属病院および関連施設にて、系統的前立腺針生検により前立腺癌と診断され、臨床病期 T1c あるいは T2 と診断がなされた後、何らかの理由で6カ月以上の無治療期間が生じた33例を対象とした。このうち、経過観察中少なくとも3回以上の PSA 測定がなされた28例について、PSA の推移に関する検討を行った。すなわち、PSA 値の常用対数と時間の経過について単回帰分析を行い、以下のごとく2群に分別した。有意 ($p < 0.05$) な正の回帰係数を示したものを PSA 上昇群、それ以外を PSA 非上昇群としてそれぞれの臨床像の差異について検討した。臨床上不明らかな前立腺炎の存在が見られた時点での PSA 値は除外した。PSA 上昇群については、PSA 倍加時間を $\log_{10} 2$ /回帰係数として算出した⁷⁾

経過観察中に再度系統的な前立腺針生検が行われた10例については、再生検の結果と、再度癌が見出された患者の臨床像を検討した。

さらに、経過観察中に病勢の進展その他の理由により治療開始となった時点を実エンドポイントとして Kaplan-Meier 法により非治療率曲線を作成し、各年度における非治療率を算出した。経尿道的な前立腺切除術が経過観察中に施行された、前立腺肥大症合併症例2例については手術日を観察打ち切りとした。治療開始へと転ずるにかかわる初期診断時の予測因子が見出されるか否かを Cox 比例ハザードモデルにて検討した。

検討を行った因子として、診断時年齢、診断時 PSA 値、PSA density、Gleason score、針生検癌陽性コア数、癌陽性コアにおける癌組織の占める長さの割合（これを「癌占拠率」とした。陽性コアが複数の場合はそれぞれの値を加算）を用いた。2群間の有意差検定には、Mann-Whitney's U test を用いた。

系統的な前立腺針生検はおもに6カ所生検が行われたが、一部の8カ所ないし12カ所生検の施行例も含めた。血清 PSA 値は、大部分が Tandem-R キットで測定されていたが、それ以外のキットで測定されていたものについては Tandem-R 換算式⁸⁾を用いた。MRI 施行例はすべて body surface coil を用いて行われた。病理組織学的分類は前立腺癌取り扱い規約第3版に、TNM 病期分類は UICC 1997年改訂第5版に準じた。

結 果

対象患者33例の年齢中央値は69.0歳（54～87歳）、総観察期間中央値は27.0カ月（7.2～64.3カ月）、生検時 PSA の中央値は 7.0 ng/ml（0.6～65 ng/ml）、PSA density 中央値は 0.25 ng/ml/cc（0.03～3.08 ng/ml/cc）であった。初回生検時における癌陽性コア数の中央値は1本（1～5本）、癌占拠率の中央値は20%（5～250%）であった。

初回生検時の病理学的所見では、Gleason score の中央値は3（2～8）で、その内訳では2～4が26名、5～7が6名、8～10が1名であった。組織学的分化度別では、高分化型29例（88%）、中分化型4例（12%）、低分化型0例であった。

臨床病期は T1c が18例、T2a が11例、T2b が4例であった。観察期間中の癌死症例はなかったが、他因死が1例でみられた。

経過観察とした第一の理由では、いわゆる insignificant cancer と判断し、経過観察を勧めたもの13例（39%）、何らかの治療を勧めたものの、患者の強い希望により経過観察としたもの9例（27%）、患者の都合、希望により治療開始が診断より6カ月以上経過したもの5例（15%）、高齢のため4例（12%）、合併症のため治療を見合わせたもの2例（6%）であった。

PSA 値の推移を検討した28例について、PSA 測定期間の中央値は18.0カ月（6.0～54.2カ月）であった。単回帰分析による PSA の推移をみると、有意な回帰係数が得られたものは7例（25%）あり、これらを PSA 上昇群とした（T1c：2例、T2a：5例）。これら7例について、PSA 倍加時間を算出したところ、その中央値は36.3カ月（17.0～102.8カ月）であった。そのうち1例は PSA 倍加時間が2年未満であった。PSA 非上昇群21例のうち、負の回帰係数を示したものが10例あり、そのうち2例では有意な負の回帰係数がみられた。PSA 上昇群と非上昇群それぞれの PSA の推移についてグラフに示す（Fig. 1）。

PSA 上昇群7例と、非上昇群21例の2群間において、年齢、診断時 PSA 値、PSA density、Gleason score、癌陽性コア数、癌占拠率について、いずれの因子においても両者間に有意な差は認められなかった（Table 1）。癌占拠率についてみると、5%以下のものでは PSA 上昇例は認められなかった（Fig. 2）。これら4例はすべて T1c 症例であり、Gleason score はいずれも3以下であった。

再生検施行症例10例のうち2例で再度前立腺癌が見出された。このうち1例では Gleason score および癌陽性コアの増加がみられたが、この症例は初回生検より約3カ月後に再生検が行われた例であった。もう1例は約17カ月後に再生検が行われたが、特に病巣の進

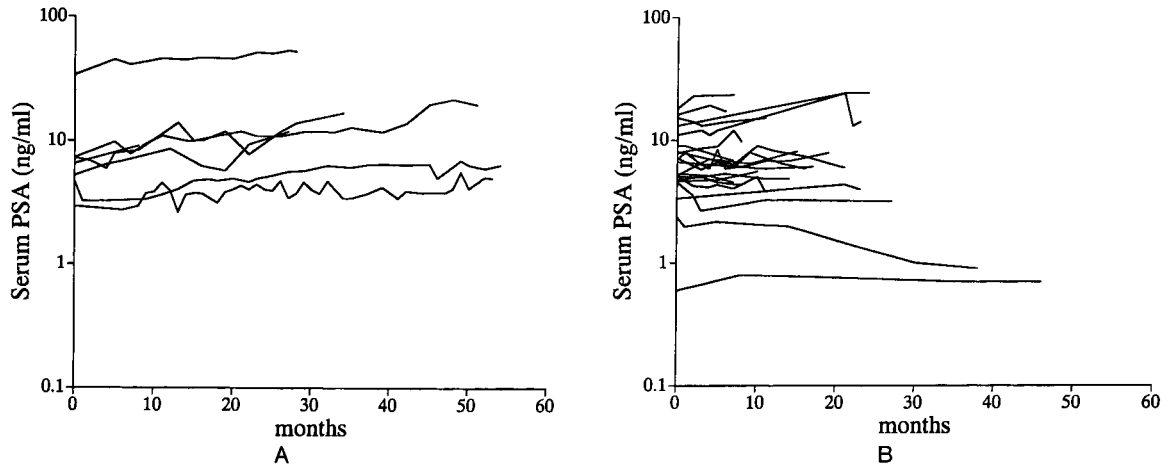


Fig. 1. Transitions of serum PSA levels in patients showing PSA elevation (A) or not (B).

Table 1. Clinical and pathological variables in patients who did or did not show PSA elevation

	Significant elevation of PSA				p value
	Yes (n=7)		No (n=21)		
	Range	Median	Range	Median	
Age	61- 85	69	54- 87	70	0.47
Initial PSA (ng/ml)	4.7 -34	7.3	0.6 -65	6.5	0.79
PSA dinsity (ng/ml/cc)	0.09- 1.47	0.14	0.03- 3.08	0.25	0.44
Gleason score	2- 8	3	2- 6	3	0.51
Number of cancer positive core	1- 4	1	1- 5	1	0.63
Cancer occupying rate	10-250	25	5-150	15	0.23

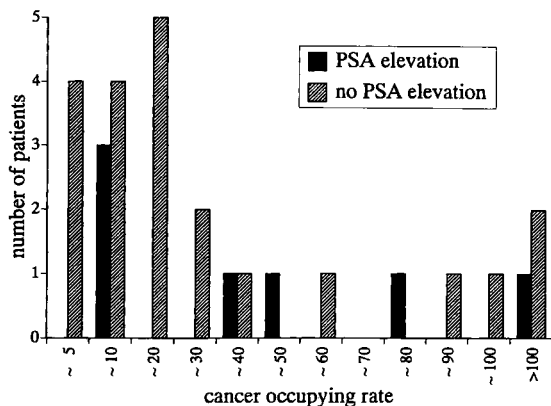


Fig. 2. Distribution of cancer-occupying rate.

展を示唆する結果は認められなかった。残りの8例では、再生検では悪性所見は認められなかった。これら8例中2例は PSA 上昇例であったが、その後 PSA の上昇を理由に内分泌療法が開始された。

経過観察中、臨床的に明らかな病巣拡大が2例に認められた。1例は PSA 非上昇例であり、前述の、再生検では特に病巣の進展が示唆されない症例であったが、その後施行された MRI にて病巣の拡大が確認された。もう1例は、再生検では癌は検出できなかったが、その後施行された直腸診にて病巣の進展が確認された症例で、PSA 上昇例であった。

あらかじめ予定されていた治療を開始した5例を除いた28例のうち、病巣の進展あるいは PSA の上昇などの理由により、内分泌療法あるいは根治的前立腺全摘除術を施行したものは7例 (25.0%) であった。1年非治療率は100.0%, 2年非治療率は69.2%, 5年非治療率は53.8%であった (Fig. 3)。Cox 比例ハザードモデルによる、治療開始にかかわる予測因子の多変量解析では有意な独立した因子は見出されなかったが、単変量解析においては、治療開始となった群は他方に比べて PSA 値が有意に高かった (中央値 11 vs

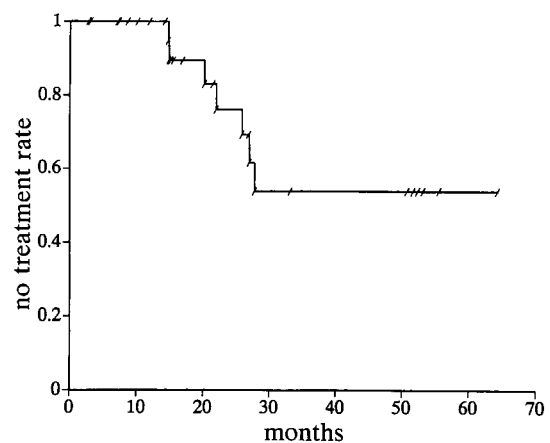


Fig. 3. Kaplan-Meier curve indicating rate of no treatment.

5.4 ng/ml, $p=0.032$).

考 察

今日、様々な理由により無治療経過観察、あるいは遅延療法が前立腺癌の治療の上で選択されているが、経過観察中に PSA の上昇が確認された時点で何らかの治療が開始される場合が多い。Koppie らは、前立腺癌登録症例の後ろ向き検討で、経過中の PSA の上昇率が高いほど治療開始となるリスクが高まると報告している⁹⁾。今回われわれは、経過観察中に治療に移行すべきか否かの第一の判断材料として、PSA の上昇の有無について着目し、明らかに PSA 上昇がみられる患者群と、そうでない患者群を診断時に区別する因子の有無を検討したが、有意な項目は見出せなかった。

今回の検討では、統計学的に有意な正の回帰係数が得られたものを PSA 上昇群としたが、PSA の測定回数や測定間隔が一樣でないため、非上昇群としたもののうち、測定回数がより多ければ上昇群と判定されえた例が存在する可能性は否定できない。しかし、仮に正の回帰係数を示したもののすべてを PSA 上昇例（18例）として他方と比較しても、やはり上昇を予測しうるような因子はみられなかった。

一方で、画像診断上明らかな病巣の進展を示した PSA 非上昇例が1例にみられた。この症例は再生検においても、特に病勢の進展を示唆する結果は得られなかった。Neulander らも、高齢者における無治療早期前立腺癌54例の検討で、11例では PSA の上昇はみられず、直腸診でのみ病勢の進行が確認されている¹⁰⁾。

PSA の上昇の予測が困難で、癌の進行が常に PSA の上昇を示すものではないという今回の検討結果は、Bangma らの無治療経過観察例の検討と同様のものであり¹¹⁾、早期前立腺癌の臨床的多様性の一端を示すものと考えられる¹²⁾。これらは無治療経過観察を選択する判断を困難にする一方、PSA の定期的な測定が無治療時の観察項目としては充分でないことをも示している¹³⁾。

PSA 上昇群における PSA 倍加時間の中央値は36.3カ月であったが、Egawa らが報告した日本人の無治療前立腺癌症例における PSA 倍加時間35.7カ月¹⁴⁾とほぼ同等であった。Egawa らは欧米における PSA 倍加時間報告例との比較から、臨床癌となった前立腺癌においては、PSA 倍加時間などの生物学的性質に有意な人種差はみられないと述べている^{14, 15)}。しかし、少なくとも今回の自験例での PSA 倍加時間は幅広い値を示しており（17.0～102.8カ月）、その中央値をもって限局性前立腺癌の PSA 倍加時間と認識するにはやや無理があり、Egawa らの説を裏付ける結果

とはいえない。渡辺らは臨床癌となった前立腺癌の腫瘍倍加時間を平均約1年と述べており¹⁶⁾、Egawa らの示した PSA 倍加時間とは比較的大きな隔たりがある。PSA 倍加時間を前立腺癌の生物学的な特性を示す1つの指標とするには、その値がどのような分布を示すのが重要な点であるが、今後この点におけるさらなる症例の蓄積が期待される。

一方で興味深いことに、負の回帰係数を示すものが10例（35.7%）にみられ、そのなかでも明らかに規則性をもって PSA が減少することを示した症例が2例にみられた。無治療時の PSA 推移についての報告においては、それが一定あるいは減少に向かう群が少なからず存在する^{17, 18)}。PSA 値が前立腺癌の腫瘍量を反映するのであれば¹⁹⁾、一部の前立腺癌では自然に消滅の方向に向かうという可能性は否定できない。渡辺らは日本人の前立腺癌の自然史について3相性の生長曲線を示しているが、このうち第2相（ラテント癌）の生長速度に関しては、日本人のそれは米国人と較べて遅いことを指摘している¹⁶⁾。その原因として、一部のラテント癌の消滅あるいは生長の停止の可能性を示唆しているが、今回みられた PSA 非上昇例の一部は、それを裏付けるものかも知れない。あるいは、加齢に伴う宿主の内分泌環境の変化が前立腺癌の生長に影響を与えるために、PSA が常に増加を示さないという現象の表れかもしれない²⁰⁾が、いずれにせよ早期前立腺癌の自然史の複雑性の一端を示すものと考えられる。

生検における癌陽性コア数およびそのコアに占める癌の長さが、限局癌か否かの予測に有用とする報告がみられるが²¹⁾、無治療の対象となり得る、より小さな病変を対象とした場合の生検時所見の有用性はまだ示されていない。Epstein らは insignificant cancer である条件として、PSA density が 0.15 ng/ml/cc 以下で Gleason score が低く、陽性コアが1本で癌の占める長さが 3 mm 以下であることを示しているが²²⁾、これがそのまま無治療経過観察の適応条件として用いて良いのかは更なる検討が必要と考えられる。今回の検討では、癌点拠率が 5 % 以下の4例はすべて PSA 非上昇例かつ T1c 癌で Gleason score はいずれも 3 以下であった。これら4例は比較的大きな前立腺体積を有しており、おそらく前立腺肥大症の存在により PSA の上昇がみられ、生検が施行された結果、ラテント癌に相当するような病巣が発見されたものである可能性があり、いわゆる insignificant cancer の範疇に充分該当するものと思われる。癌点拠率 5 % は長さにすると 1 mm 未満であるが、前述の Epstein らの insignificant cancer である条件にもこの4例は合致する。一方で、癌点拠率が 10 % であった7例のうち、3例が PSA 上昇群であった。これら3例のうち2例

は, Gleason score は3以下で PSA density も 0.15 ng/ml/cc 以下であったが, PSA の上昇がみられたことから, 臨床的に無視できない, すなわち insignificant cancer とはいいい難い面がある. また, 癌占拠率30%以下であった18例のうちでも PSA 上昇例はこの3例のみであった. この3例のような, 生検ではわずかな癌組織が見出されるのにすぎないにもかかわらず, 治療を考慮すべき病巣を有するような症例をいかに検出すべきかが今後検討を要する課題と考えられた. 他方, Gleason score および PSA density が低く, 生検での病巣が 1 mm 以下であるならば, 無治療経過観察をまず第一に選択しても良い可能性が示唆された.

無治療経過観察中に再生検を施行することについての明確な意義は未だ確立されていない. しかし, 自験例でみられたように, 再生検では病巣の進展は示唆されないにもかかわらず, 画像診断で進展が明らかとなった例や, 再生検では癌が見出されなかった一方で, その後も PSA の上昇を認めた例があるなど, 観察手段としての再生検は, その検出能力に限界を有するものととらえるべきである.

今回の検討において, 観察期間中に治療が開始されたものは7例であったが, これらはすべて観察開始より3年以内に施行されている. 一方, 3年以上の経過が確認できた6症例は無治療のままであった. このうち3例が PSA 上昇例であったが, これらの症例がこのまま明らかな病巣の進展を示すことなく長期間無治療であり続けるのであれば, このような症例が無治療経過観察の好適応である可能性が考えられる. これら6例に診断時の共通項は認められなかったが, 観察期間の延長により何らかの因子が見出されるか今後検討したい.

治療開始を予測する有意な危険因子はみられなかったが, 診断時の PSA がやや高値である傾向が認められた. 診断時の PSA 値がその後の治療開始となる強力な予測因子であったとする報告もあり⁹⁾, PSA が当初より高値である例での経過観察時には特に注意が必要と考えられる.

今回のわれわれの後ろ向き検討においては, その後の PSA の上昇や病巣の進展を予測しうる因子は見いだせなかったが, 最近, p53 蛋白の発現が無治療経過観察患者における有意な予測因子である²³⁾といった, 生物学的な視点から予測因子を見出そうとする研究結果も報告されつつあり, 治療選択時の新たな指標が確立されることが期待される.

結 語

無治療経過観察の際に, その後の病勢の進行あるいは PSA の増加をあらかじめ予測しうる因子は見られ

ず, 早期前立腺癌の進展あるいは自然史の複雑性が伺われた. 早期前立腺癌の無治療経過観察中は PSA の推移のみで病勢を判定すべきでなく, 直腸診, TRUS, MRI などの定期的な臨床検査が不可欠であると考えられた.

文 献

- 1) 中田誠司, 大竹伸明, 山中英壽: 前立腺癌の疫学: わが国における前立腺癌の疫学動向. 日臨 58増: 5-11, 2000
- 2) Drachenberg DE: Treatment of prostate cancer: watchful waiting, radical prostatectomy, and cryoablation. *Semin Surg Oncol* 18: 37-44, 2000
- 3) Steinberg GD, Bales GT and Brendler CB: An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 159: 1431-1436, 1998
- 4) Adolfsson J, Steineck G and Hedlund PO: Deferred treatment of clinically localized low-grade prostate cancer: actual 10-year and projected 15-year follow-up of the Karolinska series. *Urology* 50: 722-726, 1997
- 5) Chodak GW: The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. *J Urol* 152: 1766-1768, 1994
- 6) McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, et al.: Watchful waiting or watchful progression?: prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 82: 342-348, 1998
- 7) Lee WR, Hanks GE, Corn BW, et al.: Observations of pretreatment prostate-specific antigen doubling time in 107 patients referred for definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 21-24, 1995
- 8) Kuriyama M, Akimoto S, Akaza H, et al.: Comparison of various assay systems for prostate specific antigen standardization. *Jpn J Clin Oncol* 22: 393-399, 1992
- 9) Koppie TM, Grossfeld GD, Miller D, et al.: Pattern of treatment of patients with prostate cancer initially managed with surveillance: results from the CaPSURE database. *J Urol* 164: 81-88, 2000
- 10) Neulader EZ, Duncan RC, Tiguert R, et al.: Deferred treatment of localized prostate cancer in the elderly: the impact of the age and stage at the time of diagnosis on the treatment. *BJU Int* 85: 699-704, 2000
- 11) Bangma CH, Hop WCJ and Schröder FH: Serial prostate specific antigen measurements and progression in untreated confined (stages T0 to 3NxM0, grades 1 to 3) carcinoma of the prostate. *J Urol* 154: 1403-1406, 1995
- 12) Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330:

- 242-248, 1994
- 13) Gerber GS, Gornik HL, Goldfischer ER, et al.: Evaluation of changes in prostate specific antigen in clinically localized prostate cancer managed without initial therapy. *J Urol* **159**: 1243-1246, 1998
- 14) Egawa S, Matsumoto K, Suyama K, et al.: Observations of prostate specific antigen doubling time in Japanese patients with nonmetastatic prostate carcinoma. *Cancer* **86**: 463-469, 1999
- 15) Egawa S, Satoh T, Suyama K, et al.: Risk of progression and dying of clinically localized prostate cancer in Japan. *World J Urol* **14**: 363-369, 1996
- 16) 渡辺 決: 前立腺癌の自然史. *日臨* **58**(増): 22-32, 2000
- 17) Kakehi Y, Kamoto T, Ogura O, et al.: Clinical significance of nonpalpable prostate cancer with favorable biopsy features in Japanese men. *Eur Urol* **37**: 552-558, 2000
- 18) Goluboff ET, Heitjan DF, deVries GM, et al.: Pretreatment prostate specific antigen doubling times: use in patients before radical prostatectomy. *J Urol* **158**: 1876-1879, 1997
- 19) Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. radical prostatectomy treated patient. *J Urol* **141**: 1076-1083, 1989
- 20) 笥 善行: PSA スクリーニングにより急増する早期前立腺癌をめぐる EBM の展開. *EBM ジャーナル* **1**: 754-759, 2000
- 21) Egawa S, Suyama K, Matsumoto K, et al.: Improved predictability of extracapsular extension and seminal vesicle involvement based on clinical and biopsy findings in prostate cancer in Japanese men. *Urology* **52**: 433-440, 1998
- 22) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* **271**: 368-374, 1994
- 23) Borre M, Stausbøl-Grøn B and Overgaard J: P53 accumulation associated with bcl-2, the proliferation marker MIB-1 and survival in patients with prostate cancer subjected to watchful waiting. *J Urol* **164**: 716-721, 2000
- (Received on August 31, 2001)
(Accepted on October 10, 2001)